



PRÉ-ECLÂMPSIA

AS PALESTRAS, A SEGUIR, FORAM REALIZADAS AO VIVO E TRANSMITIDAS PELA INTERNET NO DIA 29/11/2016 ÀS 20H30



DR. LEANDRO
GUSTAVO DE OLIVEIRA



DR. RICARDO
CARVALHO CAVALLI



DR. LEANDRO GUSTAVO DE OLIVEIRA

- Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP
- Pós-doutorado em Imunologia da Gravidez e Pré-eclâmpsia

PRÉ-ECLÂMPسيا: PREDIÇÃO, PREVENÇÃO E DIAGNÓSTICO

PRÉ-ECLÂMPسيا

A pré-eclâmpsia é uma desordem hipertensiva da gestação. Seu diagnóstico é feito classicamente a partir da identificação de hipertensão arterial (PA \geq 140 e/ou 90 mmHg) que aparece após a 20ª semana de gestação, associada à presença de proteinúria significativa (\geq 300 mg/24 horas). Atualmente, admite-se também como proteinúria significativa a presença de 2+ de proteína ou a relação proteína/creatinina urinárias \geq 30 mg/mmol em amostra isolada de urina.

Entretanto, com o objetivo de realmente não se perder tempo para o diagnóstico e considerando a fisiopatologia complexa da pré-eclâmpsia, orienta-se, atualmente, que se estabeleça o diagnóstico de pré-eclâmpsia, mesmo na ausência de proteinúria, quando a paciente apresentar crise hipertensiva (PA \geq 160 e/ou 110 mmHg) e/ou sinais de insuficiência placentária, identificações por alterações em avaliações Dopplervelocimétricas e/ou restrição de crescimento fetal.



PRÉ-ECLÂMPسيا: PREDIÇÃO, PREVENÇÃO E DIAGNÓSTICO

IMPACTO MUNDIAL DA PRÉ-ECLÂMPسيا

A pré-eclâmpسيا possui impacto mundial, pois cerca de 80.000 mulheres morrem todos os anos em decorrência da doença. Ademais, 500.000 mortes perinatais também são associadas à pré-eclâmpسيا. É de extrema importância ressaltar que a maioria desses desfechos ocorrem em países de baixa ou média renda. Justamente onde as pesquisas relacionadas à doença não são bem desenvolvidas.

Ainda que tenhamos essa noção de impacto negativo da pré-eclâmpسيا, ainda não sabemos qual é o real efeito relacionado à morbidade provocada pela doença. Ou seja, qual é o impacto causado pelos casos que chamamos de "Near Miss", nos quais pacientes passam por importantes complicações e, apesar de não morrerem, desenvolvem sequelas que podem ser identificadas de imediato, em curto, médio e longo prazo. A Organização Mundial da Saúde vem trabalhando para estabelecer registros que possam ser confiáveis e úteis a esse respeito.

ETIOPATOGENIA

A etiopatogenia da pré-eclâmpسيا é bastante complexa e, para discutirmos seus aspectos, precisamos inicialmente lembrar que a gravidez representa um modelo especial de tolerância imunológica que permite que a mãe não rejeite o feto portador de 50% de carga genética paterna. A tolerância imunológica observada na gestação é propiciada pela interação entre as células placentárias (trofoblastos) e as células imunológicas de origem materna (imunidade inata) presentes na decídua. Adequado "cross-talk" entre essas células permite o estabelecimento de tolerância imunológica e adequado desenvolvimento placentário que, entre outras funções, assume papel importante no desenvolvimento angiogênico e na manutenção da homeostase endotelial, tanto local quanto sistemicamente.

O passo inicial (estágio 1) para o desenvolvimento da pré-eclâmpسيا é a quebra de tolerância imunológica, que leva à perda da capacidade plena de desenvolvimento placentário. Assim, as células trofoblásticas não conseguem promover, juntamente com as células



PRÉ-ECLÂMPسيا: PREDIÇÃO, PREVENÇÃO E DIAGNÓSTICO

do sistema imune materno, adequado desenvolvimento circulatório uterino, fazendo com que se estabeleça um desequilíbrio entre estresse oxidativo e capacidade antioxidativa do tecido placentário, em particular, do sinciotrofoblasto. O resultado desse desequilíbrio culmina com graus variados de disfunção placentária (estágio 2).

A placenta alterada, então, passa a produzir excessiva quantidade de fatores antiangiogênicos (sFlt-1 e sEng) e inflamatórios que ganham a circulação materna e literalmente são responsáveis pelo estabelecimento de quadro generalizado de disfunção endotelial e resposta inflamatória sistêmica que culminam com as manifestações clínicas encontradas na pré-eclâmpsia (estágio 3). Considerando a evolução da pré-eclâmpsia em três estágios, podemos entender que a doença se inicia já em fases precoces do desenvolvimento gestacional e que o que vemos quanto aos comprometimentos hepático, renal, cardíaco, cerebral e outros durante as diferentes manifestações clínicas da doença é que esses compreendem, na verdade, o final de um longo processo de lesão endotelial.

Ainda que o modelo de desenvolvimento acima seja utilizado de maneira sistemática ao se falar sobre pré-eclâmpsia (pré-eclâmpsia placentária), muitas vezes não conseguimos nos apoiar totalmente nesse para explicar o quadro clínico apresentado pela paciente à nossa frente. É o que vemos nos casos em que a placenta não apresenta quadro exuberante de disfunção e temos fetos sem nenhum comprometimento. Nessas situações, temos pacientes já com algum grau de resposta inflamatória sistêmica, sendo que discretas alterações ou mesmo placentas normais podem levar à exacerbação dessa resposta e comprometimento endotelial (pré-eclâmpsia materna). Classicamente, as pacientes em questão são principalmente obesas, hipertensas crônicas, dislipidêmicas, portadoras de doenças renais ou portadoras de síndrome metabólica. Mas podemos ter casos em que o diagnóstico de comprometimento sistêmico ainda não tenha se tornado tão evidente e a gravidez então funcionou como condição desencadeadora.

Por fim, temos o que chamamos de somatória de pré-eclâmpsia placentária e pré-eclâmpsia materna e estes, sem dúvida, correspondem aos casos mais graves.



PRÉ-ECLÂMPسيا: PREDIÇÃO, PREVENÇÃO E DIAGNÓSTICO

PREDIÇÃO DA PRÉ-ECLÂMPسيا

A complexa fisiopatologia da pré-eclâmpسيا justifica a dificuldade em se estabelecer modelos eficazes de predição da doença. O que temos na atualidade são pesquisadores tentando associar a investigação das alterações circulatórias provocadas pela disfunção trofoblásticas (Doppler de artérias uterinas no primeiro trimestre) à dosagem de fatores produzidos pela placenta alterada e lançados na circulação materna. Dentro de um pensamento simplista, essa seria uma forma de identificar gestantes com maior risco de desenvolver pré-eclâmpسيا.

Entretanto, diversos estudos disponíveis na literatura não conseguem atingir níveis de sensibilidade consistentes e, principalmente, reprodutíveis em várias populações. Inicialmente temos a utilização da avaliação do Doppler de artérias uterinas no primeiro trimestre como forma de rastrear pré-eclâmpسيا, mas esse traz sensibilidades que variam de 50% a 90% (Velauthar 2014) de chance de identificar gestantes que virão a desenvolver principalmente a forma precoce da pré-eclâmpسيا (< 34 semanas), sendo que a forma tardia da doença (> 34 semanas) não deve ser nem mesmo considerada dentro de qualquer possibilidade de predição a partir da avaliação Dopplervelocimétrica.

Mesmo os grupos de pesquisadores que defendem o uso da Dopplervelocimetria das artérias uterinas no primeiro trimestre com o intuito de rastrear pré-eclâmpسيا buscam por dosagens de biomarcadores que possam ser incorporados aos métodos de predição e, assim, melhorar a sensibilidade desses. Esse tipo de abordagem é bastante atraente, mas precisamos ressaltar que isso transforma os protocolos de rastreamento em modelos extremamente caros e inviáveis para os países de baixa e média renda, onde ocorrem 99% dos casos de mortalidade materna e perinatal relacionados à pré-eclâmpسيا (Anderson et al. 2012). Como se não bastasse, novamente ficamos diante de inconsistências enormes de resultados. O grupo do professor Baschat, da Universidade de Maryland, aplicou em sua população modelos de rastreamento utilizados por outros grupos e salientados por apresentarem altas taxas de detecção de pacientes destinadas a desenvolver pré-eclâmpسيا ao longo da gestação (Oliveira et al. 2014). Entretanto, os resultados encontrados pelo grupo do professor Baschat foram absolutamente desapontadores, pois, enquanto o grupo do professor Nicolaidis, do King's College de Londres, demonstrou 95% de sensibilidade utilizando determinado modelo de rastreamento, o professor Baschat demonstrou lamentáveis, porém bastante esclarecedores, 52%. Esclarecedores porque nos permitem concluir que esse método de rastreamento não é eficaz.



PRÉ-ECLÂMPسيا: PREDIÇÃO, PREVENÇÃO E DIAGNÓSTICO

Diante de tantas inconsistências nos modelos de rastreamento que incorporam métodos biofísicos e bioquímicos para o rastreamento da pré-eclâmpsia, a Organização Mundial da Saúde (OMS) preconiza que esse rastreamento deve ser feito apenas a partir de história clínica, sendo que os principais fatores de risco estão listados na tabela disponível na tabela 1 (Duckitt & Harrington 2005).

Tabela 1. Fatores de risco para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia (Duckitt & Harrington 2005)

Primigestas
História prévia de pré-eclâmpsia
Múltiparas, porém com novo parceiro
Intervalo > 10 anos entre as gestações
Natimorto anterior
Adolescente ou idade > 40 anos
História familiar de pré-eclâmpsia (mãe ou irmãs)
Gestação Múltipla
Obesidade
Associação de comorbidades: <ul style="list-style-type: none">Hipertensão arterial crônicaDoença renal pré-existenteDiabetes MellitusSíndrome AntifosfolípideTrombofilias hereditáriasDoenças Autoimunes



PRÉ-ECLÂMPسيا: PREDIÇÃO, PREVENÇÃO E DIAGNÓSTICO

PREVENÇÃO DA PRÉ-ECLÂMPسيا

Novamente, a complexa fisiopatologia que envolve a pré-eclâmpsia dificulta, e muito, a obtenção de medicamentos e/ou suplementos que possam ser incorporados na prática clínica com o intuito de se prevenir a doença. Sendo assim, há o que chamamos de exploração indevida por parte de grupos que tentam impor protocolos que propõem a utilização de antioxidantes, anticoagulantes, suplementos dietéticos etc. para se prevenir a doença.

Entretanto, as melhores evidências disponíveis apontam que as únicas medicações/suplementações que devem ser recomendadas para a prevenção da pré-eclâmpsia são o ácido acetilsalicílico (AAS) em baixas dosagens e a suplementação de cálcio. Sendo assim, a OMS recomenda a prescrição de AAS (AAS 100 mg/dia) e cálcio (carbonato de cálcio 1,5 g/dia) para as gestantes consideradas de risco para desenvolver pré-eclâmpsia, sendo que a utilização de cálcio se torna ainda mais importante para populações com baixa ingestão desse. Aderindo-se a essas recomendações, é possível reduzir em 17% o risco de se desenvolver pré-eclâmpsia com o uso do AAS e reduzir em 50% o risco com a suplementação de cálcio (Duley et al. 2007; Hofmeyer et al. 2014).

O mecanismo de ação do AAS se apoia na menor possibilidade de agregação e ativação plaquetárias vistas na pré-eclâmpsia em decorrência da lesão endotelial sistêmica. É possível ainda se obter proteção endotelial com o uso do AAS, e, por conta de seu mecanismo, seu uso também é proposto na prevenção de doenças cardiovasculares.

A utilização de suplementação com altas doses de cálcio diárias possibilita mais disponibilidade deste íon na circulação sistêmica, reduzindo-se, assim, a necessidade de mobilização de cálcio intracelular e evitando-se a contração da musculatura lisa arteriolar que contribui para a elevação dos níveis pressóricos. Ainda com relação ao cálcio, é importante ressaltar que uma pesquisa do Ministério da Saúde, com resultados disponibilizados em 2009/2010, demonstrou que a média diária de ingestão de cálcio entre mulheres brasileiras em idade reprodutiva gira em torno de 500 mg, não havendo diferença entre as populações urbana e rural, enquanto que a OMS recomenda a ingestão diária mínima de 900 mg (Disponível em: <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv50063.pdf>). Ou seja, a população brasileira pode se beneficiar de suplementação de cálcio durante a gestação com o intuito de prevenir a pré-eclâmpsia.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) Working Group; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy HDP Working Group. The hypertensive disorders of pregnancy Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015; 29(5):643-57.

Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. Semin Perinatol. 2009; 33(3):130-7

Stegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. Lancet. 2010

de Oliveira LG, Karumanchi A, Sass N. Preeclampsia: oxidative stress, inflammation and endothelial dysfunction. Rev Bras Ginecol Obstet. 2010; 32(12):609-16.

Redman C. Pre-eclampsia: A complex and variable disease. Pregnancy Hypertens. 2014; 4(3):241-2.

Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, Zamora J, Thilaganathan B, Illanes SE, Khan KS, Aquilina J, Thangaratinam S. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014

Anderson UD, Olsson MG, Kristensen KH, Åkerström B, Hansson SR. Review: Biochemical markers to predict preeclampsia. Placenta. 2012. Suppl:S42-7

Oliveira N, Magder LS, Blitzer MG, Baschat AA. First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014.

Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. Prenat Diagn. 2014; 34(7):618-27.

Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. BMJ. 2005; 330(7491):565. Review

Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Database Syst Rev. 2007; (2):CD004659. Review

Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jun 24;(6):CD001059.



DR. RICARDO CARVALHO CAVALLI

• Professor Associado do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

PRÉ-ECLÂMPسيا: TRATAMENTO, PROGNÓSTICO E COMPLICAÇÕES

EPIDEMIOLOGIA DA HIPERTENSÃO NA GESTAÇÃO

Os quadros hipertensivos na gestação acometem aproximadamente 10% das gestações no mundo, sendo a pré-eclâmpsia responsável por 3%-5% dos casos. Quanto à incidência, de acordo com a classificação da pré-eclâmpsia em precoce (abaixo de 34 semanas) e tardia (acima de 34 semanas), a primeira responde por 0,3% a 0,8% dos casos, e a segunda por 2,2% a 2,7%.

Os quadros de pré-eclâmpsia são responsáveis por 10%-15% da morbidade e mortalidade materno-fetais, apresentando altos custos para o sistema de saúde e possuem sua fisiopatologia ainda não completamente estabelecidas (WHO 2005).

DEFINIÇÃO DE PRÉ-ECLÂMPسيا

Os critérios para o diagnóstico de pré-eclâmpsia incluem hipertensão com proteinúria após 20 semanas de gestação. Para hipertensão, devemos considerar a aferição de duas medidas pressão arterial maior ou igual a 140 x 90 mmHg com intervalo de 4 horas ou uma medida acima de 160 x 110 mmHg. Para a proteinúria considerar a presença de uma + na urina do tipo 1, relação proteína/creatinina acima de 0,3 e como padrão-ouro a proteinúria de 24 horas acima de 300 mg.

Diante de quadro hipertensivo, após a 20ª semana, na ausência de proteinúria, as lesões de órgãos-alvo associados à hipertensão podem ser considerados como pré-eclâmpsia, sendo elas creatinina acima de 1,1 mg/dL, plaquetopenia abaixo de 100.000 mm³, alteração



PRÉ-ECLÂMPسيا: TRATAMENTO, PROGNÓSTICO E COMPLICAÇÕES

de enzimas hepáticas caracterizadas por AST (aspartato aminotransferase) acima de 70 U/L, sintomas de sistema nervoso central (cefaleia, turvação visual e epigastralgia) e edema agudo de pulmão. Algumas sociedades internacionais de Ginecologia e Obstetrícia consideram com lesão de órgão-alvo e critério para o diagnóstico de pré-eclâmpsia a restrição de crescimento fetal associado à hipertensão após 20 semanas. Pode ser classificada de acordo com a idade gestacional de diagnóstico em precoce e tardia, sendo precoce abaixo de 34 semanas e tardia acima de 34 semanas (ACOG, *Hypertension in Pregnancy*, 2013).

FISIOPATOLOGIA DA PRÉ-ECLÂMPسيا EM TRÊS ESTÁGIOS

O primeiro estágio da doença é caracterizado pela falha na invasão trofoblástica, mantendo artérias espiraladas de alta resistência e isquemia placentária, sendo que esse ocorre no primeiro trimestre da gestação até a 18ª semana. Os fatores de risco conhecidos para inadequada invasão trofoblástica são autoanticorpo do receptor do sistema renina-angiotensina, deficiência de células *Natural Killer* (NK) decíduais, fatores genéticos, estresse oxidativo, dentre outros fatores.

No segundo estágio, a má invasão trofoblástica e a isquemia placentária levam a placenta a produzir e lançar na circulação sistêmica substâncias antiangiogênicas em detrimento das pró-angiogênicas com importante desequilíbrio e predomínio da vasoconstrição, e ocorre entre a 18ª e 25ª semanas de gestação. Os mais conhecidos e estudados pró-angiogênicos são o *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) e *Placental Growth Factor* (PlGF), que estão diminuídos, e o receptor solúvel de VEGF e PlGF denominado sFlt-1, que está aumentado, levando, portanto, a um desequilíbrio e predomínio do quadro de vasoconstrição sistêmica generalizada.

O terceiro estágio da doença acontece após 20 semanas e é caracterizado pelas manifestações clínicas secundárias ao predomínio do vasoespasmo arterial generalizado levando à hipertensão arterial, à lesão renal com proteinúria e a lesões de órgão-alvo com acometimento hepático, no sistema nervoso central e no sistema de coagulação (Parham *et al.*, 2004; Karumanchi *et al.*, 2007).



PRÉ-ECLÂMPسيا: TRATAMENTO, PROGNÓSTICO E COMPLICAÇÕES

TRATAMENTO OU CONTROLE

O grande dilema das pacientes com pré-eclâmpsia é definir se existe um tratamento ou controle do quadro. O tratamento definitivo seria a retirada da placenta e o parto, mesmo considerando que até 12 semanas após o parto as substâncias pró-angiogênicas e antiangiogênicas estão na circulação sistêmica, podendo, assim, haver manifestações clínicas da pré-eclâmpsia/eclâmpsia. A retirada da placenta interrompe o processo do desequilíbrio. Portanto, a paciente deve ser controlada por meio da monitorização materna e fetal para decidir o melhor momento de resolução da gestação.

Na avaliação materna, devemos considerar o seguimento clínico com a monitorização de sintomas e da pressão arterial, o uso de medidas gerais, o controle da pressão arterial com uso de hipotensores, sulfato de magnésio para proteção de sistema nervoso central e exames laboratoriais para avaliar o comprometimento de órgãos-alvo.

Na avaliação fetal, deve ser considerada a avaliação do crescimento e vitalidade fetal e a possibilidade do uso de corticoide para acelerar a maturação pulmonar fetal.

CONTROLE AMBULATORIAL

Não se recomenda o repouso domiciliar como uma intervenção para prevenção primária de pré-eclâmpsia nem tanto para o controle da pressão arterial.

O repouso estrito no leito não é recomendado para melhorar os resultados da gravidez em mulheres com hipertensão com ou sem proteinúria na gravidez.

Não se recomenda a restrição da ingestão de sal alimentar durante a gravidez com objetivo de prevenir o desenvolvimento de pré-eclâmpsia e suas complicações. (WHO *recommendations for prevent and treatment of pre-eclampsia* 2014).



PRÉ-ECLÂMPSIA: TRATAMENTO, PROGNÓSTICO E COMPLICAÇÕES

DROGAS HIPOTENSORAS

Estudo publicado na Cochrane em 2014 avaliou os resultados maternos e perinatais em 29 estudos randomizados controlados com 3.350 mulheres para controle da pressão arterial em pacientes com pré-eclâmpsia com valores de pressão arterial sistólica entre 140 e 169 mmHg e pressão arterial diastólica de 90 a 109 mmHg. O grupo de pacientes tratadas com anti-hipertensivos apresentou redução dos quadros de hipertensão arterial grave em 51% dos casos com número necessário para tratar dez pacientes para o controle, e nos desfechos perinatais não houve diferença com uso de hipertensivos. (Abalos *et al.*, 2014). Portanto, o tratamento com anti-hipertensivos para controle da pressão arterial tem recomendação forte com evidência moderada.

MEDICAÇÕES HIPOTENSORAS DE USO DIÁRIO PARA CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL

As drogas anti-hipertensivas para uso diário no controle da pressão são administradas por via oral, apresentam efeito vasodilatador e não apresentam teratogenicidade (NHBPEP, 2000).

- Alfa-metildopa: dose inicial de 250 mg de 8 em 8 horas, na dose total de 750 mg/dia, pode ser aumentada até 2 g/dia, sem associar outro hipotensor.

Drogas para associação e escolha realizada de acordo com a experiência do médico prescritor.

- Nifedipina Retard 20 mg de 12 em 12 horas, podendo chegar a 60 mg/dia.
- Pindolol 5 mg de 12 em 12 horas, podendo chegar a 30 mg/dia.



PRÉ-ECLÂMPSIA: TRATAMENTO, PROGNÓSTICO E COMPLICAÇÕES

EXAMES COMPLEMENTARES

Na urgência podem ser solicitados: hemograma com plaquetas, ureia e creatinina, sódio e potássio, AST (aspartato aminotransaminase) e ALT (alanino aminotransferase), bilirrubinas, urina tipo 1.

No atendimento ambulatorial podem ser solicitados: ácido úrico, proteinemia e albuminemia, AST e ALT, desidrogenase láctica, urocultura, proteinúria de 24 horas, fundo de olho e eletrocardiograma.

URGÊNCIA HIPERTENSIVA

A urgência hipertensiva é caracterizada por pressão arterial elevada acima de 110 mmHg associada ou não aos sintomas de sistema nervoso central como cefaleia, turvação visual, escotomas, epigastralgia, hiperreflexia. A presença de sintomas de sistema nervoso central em paciente com pressão arterial controlada deve ser considerada como urgência hipertensiva (Recomendações SOGESP, 2012).

CONDUTAS GERAIS NAS URGÊNCIAS HIPERTENSIVAS

Diante da urgência hipertensiva, está indicada a internação, solicitação de exames laboratoriais de comprometimento sistêmico, repouso em decúbito lateral esquerdo, vitalidade fetal e tratamento medicamentoso.

O tratamento da urgência hipertensiva sem sintomas tem por objetivo o controle da pressão arterial que, elevada, pode levar às lesões de órgão-alvo.

Os princípios do medicamento para controle da pressão arterial são: ação rápida, não teratogênica, baixa variabilidade de resposta entre pacientes em que é administrado. A droga de primeira escolha é a hidralazina: ampolas de 10 mg com 1 ml do fármaco, diluir e complementar para 9 ml de soro fisiológico, completando 10 ml de volume total e fazer 5 ml que corresponde a 5 mg por via endovenosa ou a droga de segunda escolha: nifedipina



PRÉ-ECLÂMPسيا: TRATAMENTO, PROGNÓSTICO E COMPLICAÇÕES

simples 10 mg por via oral em dose única, o objetivo é abaixar em 20% o valor da pressão arterial em busca de controle de valores da pressão arterial diastólica de 90 mmHg (Ghanem & Movahed, 2008).

O tratamento da crise hipertensiva com sintomas tem por objetivo, na iminência de eclâmpsia, a proteção do sistema nervoso central contra a ocorrência da crise convulsiva e, no quadro de eclâmpsia estabelecida, proteger contra a ocorrência de novas crises convulsivas. A recorrência de crises convulsivas produz acidose láctica, piora o estado geral e provoca insulto hipertensivo agudo (hemorragia cerebral e edema agudo de pulmão).

QUANDO UTILIZAR O SULFATO DE MAGNÉSIO:

- PAD³ 120 mmHg
- Iminência de eclâmpsia
- Eclâmpsia estabelecida
- HELLP estabelecida

ESQUEMA DE UTILIZAÇÃO

- Dose de ataque (4 g a 6 g): no HC-FMRPUSP: 5 g/EV lentamente (15-20 min.) de MgSO₄ 10% = 1 amp = 10 ml = 1 g, portanto **5 g = 50 ml**.
- Dose de manutenção (1 g a 3g) contínuo: no HCRP: 1g/EV por hora (MgSO₄ 10%= 10 ml) em bomba de infusão por 24 horas.
Durante a realização do sulfato de magnésio, monitorar a pressão arterial, frequência cardíaca, reflexo osteotendíneo, frequência respiratória, diurese e frequência cardíaca fetal e ter sempre próximo ao leito uma seringa de 10 ml com gluconato de cálcio a 10% (Recomendações SOGESP, 2012).



PRÉ-ECLÂMPSIA: TRATAMENTO, PROGNÓSTICO E COMPLICAÇÕES

SÍNDROME HELLP: DIAGNÓSTICO E CONDUTA

A síndrome HELLP é caracterizada por hemólise: DHL acima de 600 U/L ou bilirrubina total acima de 1,2 mg%; elevação de enzimas hepáticas: AST acima de 70 U/L e plaquetopenia: plaquetas abaixo de 100.000 mm³.

Frente ao diagnóstico, estabilizar a paciente e resolver a gestação, seriando os exames laboratoriais para observar o platô ou recuperação dos valores. Deve ser discutido o uso da dexametasona 10 mg EV a cada 12 horas por 2 dias nos casos com plaquetas abaixo de 50.000 mm³. Em casos graves, pode ser solicitado parâmetros para Coagulação Intravascular Diseminada como Tempo de Protombina (> 1,0), Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (> 1,0), Fibrinogênio (1,5 a 3,7 g/l), Dímeros D (> 147 ng/mL) e Produtos de Degradação Fibrina (< 3 mcg/ml) que podem fazer o diagnóstico de distúrbios de coagulação grave e os casos devem ser conduzidos em Unidade de Terapia Intensiva (ACOG, *Hypertension in Pregnancy*, 2013).

PROGNÓSTICO MATERNO E FETAL

Os critérios de prognóstico materno e fetal devem ser considerados para indicação de resolução da gravidez, pois estão associados a desfechos maternos e perinatais adversos. Para a avaliação do prognóstico materno, devemos considerar o controle da pressão arterial, a diurese, os sintomas de sistemas nervoso central e as alterações laboratoriais descritas:

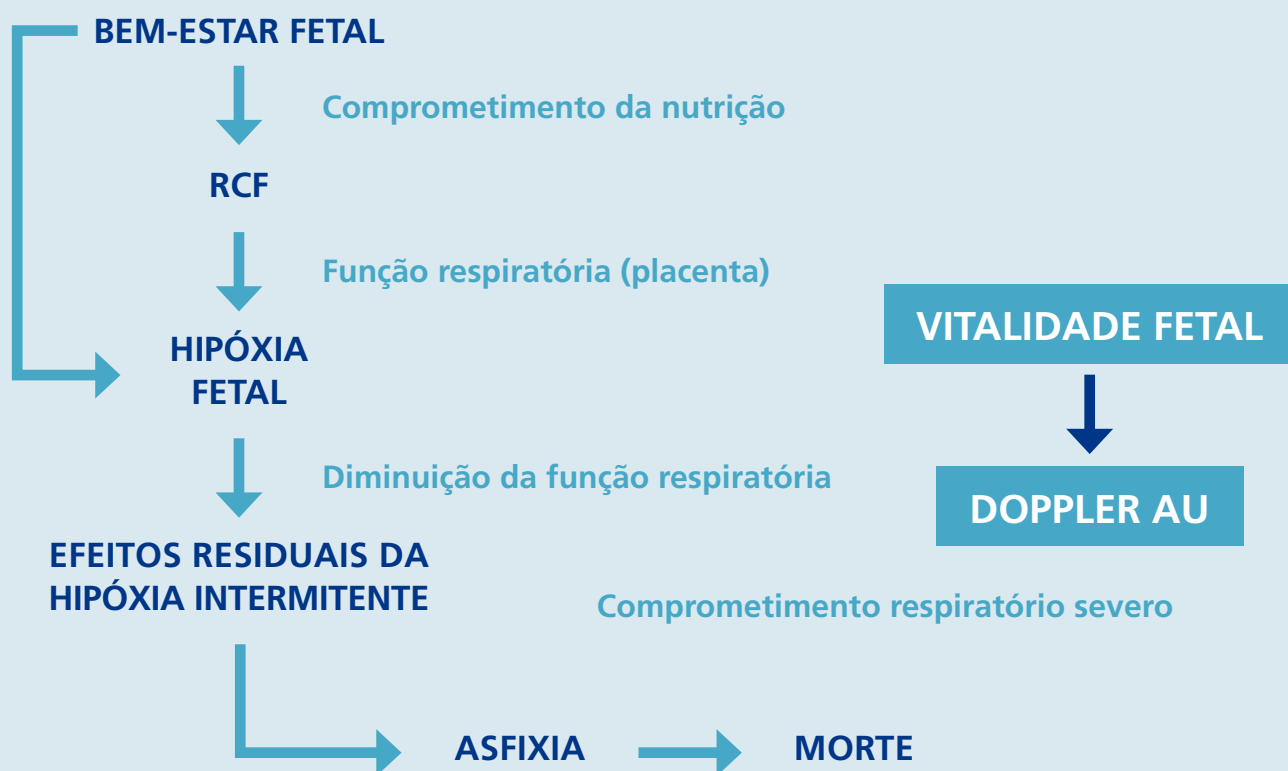
- Pressão arterial acima de 160/110 mmHg;
- Oligúria (diurese menor que 400 ml/24 horas);
- Creatinina crescente e acima de 1,2 mg/dl;
- Sinais de encefalopatia hipertensiva e distúrbios visuais (cefaleia, escotomas, epigastralgia);
- Evidências de hemólise (icterícia);
- Função hepática alterada (bilirrubinas, enzimas hepáticas);



PRÉ-ECLÂMPSIA: TRATAMENTO, PROGNÓSTICO E COMPLICAÇÕES

A proteinúria de 24 horas maior que 5 gramas/24 horas não tem sido considerada como prognóstico materno para indicação de resolução da gravidez. (ACOG, *Hypertension in Pregnancy*, 2013).

Para avaliar o prognóstico fetal, a vitalidade fetal deve ser monitorada, pois o quadro de pré-eclâmpsia é caracterizado pela isquemia placentária, podendo haver comprometimento da função nutritiva e respiratória da placenta de acordo com o demonstrado na figura abaixo.





PRÉ-ECLÂMPسيا: TRATAMENTO, PROGNÓSTICO E COMPLICAÇÕES

Nesse sentido, deve ser realizada propedêutica armada da vitalidade fetal utilizando parâmetros clínicos do crescimento da altura uterina, percepção dos movimentos fetais com também o uso da cardiografia e a ultrassonografia obstétrica com Doppler. Na ultrassonografia, devemos valorizar o crescimento fetal, o volume de líquido amniótico e o estudo da dopplervelocimetria fetal com ênfase especial para o Doppler da artéria umbilical que reflete a capacidade de troca fetal de oxigênio na unidade feto-placentária (ACOG, *Hypertension in Pregnancy*, 2013).

USO DA RAZÃO sFlt-1/PlGF COMO DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO MATERNO

Os marcadores pró-angiogênicos e antiangiogênicos mais estudados têm sido o sFlt-1 (receptor solúvel de VEGF e PlGF) e o PlGF (fator de crescimento placentário). Nos quadros de pré-eclâmpsia, há aumento do sFlt-1 e diminuição do PlGF nas concentrações sanguíneas com consequente aumento da razão sFlt-1/PlGF que tem sido estudado para predição, diagnóstico e prognóstico das pacientes com pré-eclâmpsia.

Estudo conduzido por Hagmann *et al.*, (2012) demonstrou que nos quadros de pré-eclâmpsia precoce a razão sFlt-1/PlGF se altera 11 semanas antes do parto e estas alterações se agravam quanto mais próximo ao parto (Hagmann *et al.*, 2012).

Nesse sentido, estudo realizado por Stepan *et al.* (2015) demonstrou que em pacientes com razões sFlt-1/PlGF acima de 655 e com idade gestacional abaixo de 34 semanas e naquelas com razão acima de 201 em idade gestacional acima de 34 semanas há alta probabilidade de parto em 48 horas e, portanto, nos casos com idade gestacional abaixo de 34 semanas, o corticoide para indução da maturidade pulmonar fetal deve ser considerado (Stepan *et al.*, 2015).

Em relação ao uso da razão sFlt-1/PlGF para predizer o diagnóstico de pré-eclâmpsia em paciente após 20 semanas com quadro de elevação da pressão arterial, se a razão for menor que 38, há baixa probabilidade do desenvolvimento de pré-eclâmpsia nessas pacientes em uma semana (Zeisler *et al.*, 2016).



PRÉ-ECLÂMPسيا: TRATAMENTO, PROGNÓSTICO E COMPLICAÇÕES

COMPLICAÇÕES MATERNAS

A principais complicações maternas dos quadros de pré-eclâmpsia são:

- Descolamento prematuro da placenta
- Coagulopatias
- Insuficiência renal
- Complicações hepáticas
- Complicações cerebrovasculares/ECLÂMPسيا
- Síndrome HELLP
- Cardiovasculares

E essas levam ao aumento da morbimortalidade materna e à admissão em unidade de terapia em intensiva (ACOG, *Hypertension in Pregnancy*, 2013).

MORTALIDADE EM PRÉ-ECLÂMPسيا PRECOCE E TARDIA

A pré-eclâmpsia está associada a elevadas taxas de morbimortalidade materna, e o impacto está associado com a gravidade e a idade gestacional do diagnóstico da doença.

Estudo conduzido por Lisonkova S. *et al.* (2014) que incluiu gestações únicas nos anos de 2000 a 2008 no estado de Washington avaliando 670.120 partos, a taxa de pré-eclâmpsia foi de 3%, sendo a precoce de 0,3% e a tardia de 2,7%. Observou-se taxas de mortalidade materna nos quadros precoces de 42,1/100.000, nos tardios de 11,2/100.000 e nas mulheres sem pré-eclâmpsia de 4,2/100.000. Em relação às taxas de morbidade maternal, observou-se nos quadros precoces 12,2/100, nos tardios 5,5/100 e nas mulheres sem PE 3/100.

Esse estudo conclui que a pré-eclâmpsia está associada a elevadas taxas de morbimortalidade materna e que a pré-eclâmpsia precoce se associa a maior risco de comprometimento cardiovascular, respiratório, sistema nervoso central, renal, hepático e outras morbidades (Lisonkova S. *et al.*, 2014).



PRÉ-ECLÂMPسيا: TRATAMENTO, PROGNÓSTICO E COMPLICAÇÕES

RESOLUÇÃO DA GESTAÇÃO

A resolução da gravidez deve ser pautada na avaliação das condições materno-fetais, devendo se considerar o controle da pressão arterial, a presença dos sintomas de sistema nervoso central, alteração de exames laboratoriais que avaliam as lesões de órgão-alvo e a vitalidade fetal.

Nos casos de eclâmpsia e síndrome HELLP, devemos estabilizar a paciente e resolver a gravidez. Nas pacientes com pré-eclâmpsia de bom prognóstico, sem sinais de comprometimento materno e ou fetal, devemos resolver a gestação no termo. Nas pacientes com pré-eclâmpsia grave/severa em que estão presentes critérios alterados de prognóstico materno e fetal, o quadro deve ser resolvido na maturidade fetal e, se possuir idade gestacional abaixo de 34 semanas, considerar o uso do corticoide para acelerar a maturidade fetal antes da resolução (ACOG, *Hypertension in Pregnancy*, 2013).

A via de parto nas pacientes com quadro de pré-eclâmpsia deve ser obstétrica, com atenção especial na avaliação da estabilidade materna e fetal e condições favoráveis do colo uterino, buscando sempre a tentativa do parto via vaginal que não está contraindicado.

CONDUTA INTERVENCIONISTA OU EXPECTANTE E RESULTADOS PERINATAIS

Revisão sistemática avaliando a conduta intervencionista ou expectante em gestação abaixo de 34 semanas em mulheres com pré-eclâmpsia e resultados perinatais avaliaram quatro estudos randomizados controlados com 425 mulheres (Churchill *et al.*, 2013).

Nas pacientes com conduta intervencionista, os autores observaram: o risco relativo de natimorto e morte perinatal foi de 1,08 (IC 0,69 a 1,71) não se alterando de forma significativa, houve maiores taxas de hemorragia intraventricular, membrana hialina e admissão UTI neonatal; menor tempo de gestação em menos 9,91 dias, IC (-16,37 a -3,45). Nesse estudo não foram avaliados os desfechos maternos (Churchill *et al.*, 2013).



PRÉ-ECLÂMPسيا: TRATAMENTO, PROGNÓSTICO E COMPLICAÇÕES

TERAPÊUTICA NO PUERPÉRIO

No período do puerpério deve ser mantida a terapêutica anti-hipertensiva com medicamentos de controle ambulatorial e a abordagem das urgências hipertensivas de acordo com os protocolos estabelecidos para abordagem durante a gestação. As pacientes devem ser reavaliadas quanto ao diagnóstico do quadro hipertensivo 12 semanas após o parto (ACOG, *Hypertension in Pregnancy*, 2013).

REPERCUSSÕES DE LONGO PRAZO

Em relação à repercussão de longo prazo para pacientes que tiveram pré-eclâmpsia, essas desenvolvem no futuro hipertensão arterial crônica, infarto agudo do miocárdio, trombose venosa profunda, acidente vascular cerebral, *Diabetes mellitus* e doença renal crônica (Ahmed *et al.*, 2014), considerando que quanto mais grave e precoce o quadro de pré-eclâmpsia, maior o risco de repercussões cardiovasculares em longo prazo (Charlton *et al.* 2014). E a intervenção no estilo de vida pós-parto para melhorar o peso da paciente, o perfil lipídico e a função vascular destas pacientes deve ser recomendado (Wenger, 2014).



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Health Organization. The World Health Report 2005: make every mother and child count. November 1, 2014 (<http://www.who.int/whr/2005/en/>).
- American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013 Nov;122 (5):1122-31.
- Parham P. NK cells and trophoblasts: partners in pregnancy. *J Exp Med.* 2004 Oct 18;200(8):951-5. Review.
- Karumanchi SA, Epstein FH. Placental ischemia and soluble fms-like tyrosine kinase 1: cause or consequence of preeclampsia? *Kidney Int.* 2007 May; 71(10): 959-61. Review.
- WHO recommendations for prevent and treatment of pre-eclampsia 2014.
- Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 6;(2):CD002252.
- NHBPEP – National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183(1): 1-22.
- Torloni MR, Sass N, Bortolotto MRF, Cavalli RC. Uso do sulfato de magnésio no tratamento da pré-eclampsia e da eclampsia. *Recomendações SOGESP 2012.*
- Ghanem FA1, Movahed A. Use of antihypertensive drugs during pregnancy and lactation. *Cardiovasc Ther.* 2008 Spring; 26(1): 38-49.
- Hagmann H, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA, Stepan H. The promise of angiogenic markers for the early diagnosis and prediction of preeclampsia. *Clin Chem.* 2012 May;58(5):837-45.
- Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, Verlohren S, Brennecke S, Chantraine F, Klein E, Lapaire O, Llurba E, Ramoni A, Vatish M, Wertaschnigg D, Galindo A. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Mar;45(3):241-6.
- Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016 Jan 7;374(1):13-22.
- Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2014 Oct;124(4):771-81.
- Churchill D, Duley L, Thornton JG, Jones L. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 26;(7): CD003106.
- Ahmed R, Dunford J, Mehran R, Robson S, Kunadian V. Pre-eclampsia and future cardiovascular risk among women: a review. *J Am Coll Cardiol.* 2014 May 13;63(18):1815-22.
- Charlton F, Tooher J, Rye KA, Hennessy A. Cardiovascular risk, lipids and pregnancy: preeclampsia and the risk of later life cardiovascular disease. *Heart Lung Circ.* 2014 Mar;23(3):203-12.
- Wenger NK. Recognizing pregnancy-associated cardiovascular risk factors. *Am J Cardiol.* 2014 Jan 15;113(2):406-9.



COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM HIPERTENSÃO NA GESTAÇÃO

Presidente

Ricardo de Carvalho Cavalli

Vice-presidente

Sérgio Hofmeister de Almeida
Martins Costa

Secretário

Leandro Gustavo de Oliveira

Membros

Elias Ferreira de Melo Junior
Francisco Lazaro Pereira de Souza
Henri Augusto Korkes
Ione Rodrigues Brum
José Geraldo Lopes Ramos
Maria Laura Costa do Nascimento
Maria Rita de Figueiredo Lemos
Bortolotto
Mário Dias Corrêa Junior
Nelson Sass

APOIO



ORGANIZAÇÃO

